

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

A2

(11) N° de publication :

**2 318 629**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 75 04977**

Se référant : au brevet d'invention n. 1.584.808 du 11 septembre 1968.

(54)

Nouveaux dérivés de l'indole, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/405; C 07 D 209/12.

(22)

Date de dépôt ..... 18 février 1975, à 15 h 13 mn.

(33)

(32)

(31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 7 du 18-2-1977.

(71)

Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire :

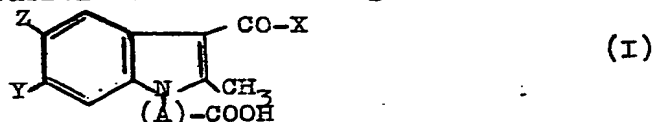
Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 2e, n. 69.22497.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

21101  
#36

Dans le brevet principal, délivré sous le numéro 1.584.808, on a décrit des indoles substitués de formule générale :



dans laquelle A représente un radical hydrocarboné aliphatique divalent, dérivé d'un alcoyle linéaire ou ramifié, X représente un radical phényle porteur d'un substituant choisi parmi le groupe constitué par un atome de chlore, un groupement alcoyloxy, un groupement alcoylthio ou un groupement alcoyl sulfonyl, ou bien X représente un radical cyclohexyle, un radical pyridyle, Y représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupement alcoyloxy inférieur comportant au moins deux atomes de carbone, un groupement N,N-dialcoylamino, un radical alcoyle inférieur, ou encore Y représente un groupement méthoxy, à condition que, Z étant un atome d'hydrogène, X soit différent d'un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore, par un radical méthyle ou méthoxy et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyloxy, les esters et les sels de ces composés, ainsi qu'un procédé de préparation et que les propriétés des produits ainsi définis.

Dans le premier certificat d'addition délivré sous le numéro 2.054.450, on a décrit le 1-carboxyméthyl 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-éthyl indole répondant à la formule I du brevet principal, les esters et les sels de ce composé, ainsi qu'un procédé de préparation et l'application à titre de médicaments de ces produits.

L'invention, objet du présent certificat d'addition, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs ALLAIS André et MEIER Jean, concerne de nouveaux dérivés de l'indole, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet :

L'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique, ses sels avec les acides ou les bases minéraux ou organiques, ses esters et les sels de ces esters avec les acides minéraux ou organiques.

L'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique répond à la formule I du brevet principal, formule dans laquelle Y représente un radical diméthylamino, Z un atome d'hydrogène, X un radical p-chlorophényle et A un groupement méthylène.

Comme sels dudit acide avec les acides, on citera notamment les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfu-

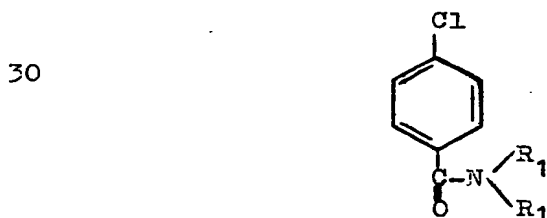
rique, phosphorique, acétique, formique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, benzylique, glyoxylique, aspartique, alkanesulfonique et arylsulfonique.

Comme sels dudit acide avec les bases, on citera notamment les sels de métaux alcalins, alcalino-terreux, d'aluminium, les sels d'ammonium, d'amines aliphatiques, arylaliphatiques, cycloaliphatiques et hétérocycliques, on citera également les sels d'acides aminés, par exemple de lysine ou de leucine.

Comme esters dudit acide, on citera notamment, ceux dérivant des alcools aliphatiques, simples ou ramifiés, comportant de 1 à 10 atomes de carbone, tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol, l'isobutanol, le tert-butanol, le pentanol, les alcools arylaliphatiques, dont le reste aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone tel que l'alcool benzylique, le 2-phényléthanol, l'alcool cinnamyl, le 1-phénylpropanol, des hétérocycles porteurs de chaînes hydroxylées dont le reste aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone, et dont le reste hétérocyclique est le groupe furyle, le groupe thiényl ou le groupe pyridyle, tel que le 2-hydroxyméthylfurane, le 2-(4'-phényl 1'-pypérazinyl) éthanol ou des polyalcools ou des aminoalcools tels que le diéthylamino éthanol ou le morpholino éthanol.

Comme sels desdits esters avec les acides, on citera les mêmes sels que ceux définis ci-dessus pour l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique, de ses sels avec un acide ou une base, de ses esters et des sels de ses esters caractérisé en ce que l'on fait réagir le 2-méthyl 6-nitro indole avec un p-chlorodialcoylaminobenzamide de formule :



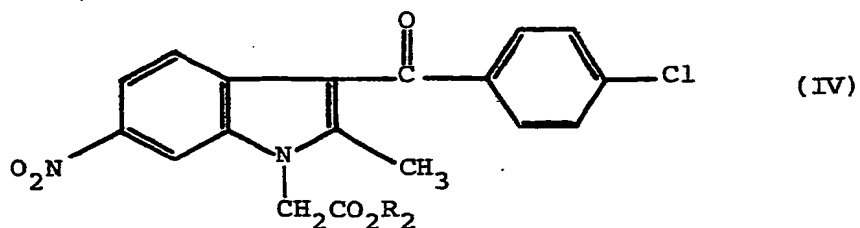
(II)

dans laquelle  $R_1$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, en présence d'un réactif halogéné pour obtenir le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole, soumet ce dernier à l'action d'un agent de métallation, condense le dérivé alcalin obtenu avec un halogénoacétate d'alcoyle de formule :

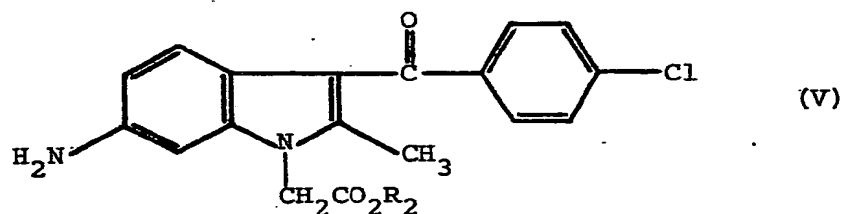


dans laquelle  $\text{Hal}_1$  représente un atome d'halogène et  $\text{R}_2$  un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir le composé de formule :

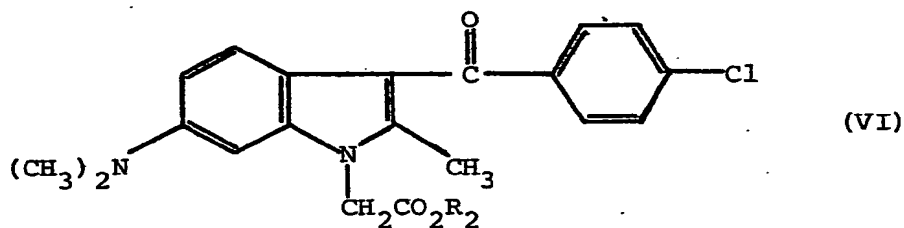
5



soumet ce dernier à l'action d'un agent d'hydrogénation pour obtenir le composé de formule :



que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation, pour obtenir  
10 le composé de formule :



que l'on hydrolyse, pour obtenir l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl  
6-diméthylamino indolyl-1 acétique que l'on salifie éventuellement  
par un acide ou une base, minéral ou organique, ou que l'on estéri-  
15 fie éventuellement selon les méthodes usuelles, les esters obtenus

étant éventuellement salifiés par un acide minéral ou organique.

Dans la formule II, R<sub>1</sub> représente de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou n-butyle. Le réactif halogéné utilisé pour effectuer l'acylation du 2-méthyl 6-nitro indole par le p-chlorodialcoylaminobenzamide de formule II est de préférence l'oxychlorure de phosphore. L'agent de métallation utilisé pour préparer le dérivé alcalin du 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole est de préférence un amidure alcalin, un hydrure alcalin ou un métal alcalin.

- 10 La préparation de ce dérivé alcalin a lieu de préférence au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide.

Dans la formule III, Hal<sub>1</sub> représente de préférence un atome de chlore, de brome ou d'iode. Comme halogénoacétate d'alcoyle, on utilise de préférence un halogénoacétate de méthyle ou d'éthyle.

- 15 Comme réactif d'hydrogénation du composé de formule IV, on utilise de préférence l'hydrogène en présence d'un catalyseur comme l'oxyde de palladium ou l'oxyde de platine.

- Comme agent de méthylation du composé de formule V, on peut utiliser un mélange de cyanoborohydrure de sodium et de formol, ou un mélange de méthanol et de formol en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que ceux définis ci-dessus.

L'hydrolyse de l'ester de formule VI est effectuée de préférence en présence d'un agent basique tel que la soude ou la potasse.

- 25 Cette hydrolyse est effectuée avantageusement en présence d'un solvant organique tel qu'un alcool.

- Les esters de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique sont obtenus selon les méthodes usuelles notamment en faisant réagir l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique sur un alcool en présence d'un catalyseur acide.

- 30 Les sels de l'acide 2-méthyl 3p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique sont obtenus selon les méthodes usuelles notamment en faisant réagir l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique avec un acide ou une base organique ou minérale.

- 35 Les sels des esters de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique sont obtenus selon les méthodes usuelles, notamment en faisant réagir les esters de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique avec un acide organique ou minéral.

L'invention a également pour objet, à titre de produits intermédiaires utiles pour la préparation de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique les composés dont les noms suivent :

- 5    - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole,  
     - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de méthyle,  
     - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-amino indolyl-1 acétate de méthyle.
- 10   Les composés, objet de la présente invention, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, ils manifestent notamment des propriétés analgésiques remarquables. Ces propriétés les rendent aptes à être utilisés en médecine humaine ou animale, notamment dans le traitement des algies traumatiques et des névralgies et
- 15   l'invention a donc également pour objet, à titre de médicaments, l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique, ainsi que ses sels avec les acides ou les bases minéraux ou organiques, thérapeutiquement compatibles, ses esters et les sels de ces esters avec les acides thérapeutiquement compatibles.
- 20   La posologie utile peut s'échelonner par exemple entre 50 mg et 1 g par jour par voie orale chez l'adulte.  
     Les composés de formule générale I, peuvent être utilisés par voie buccale, rectale, transcutanée ou locale. Ils peuvent être présentés sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de cachets de
- 25   capsules, de granulés, d'émulsions de sirops, de suppositoires et de solutés ou suspensions injectables ou de pommades, de crèmes, de gels.  
     L'invention a donc également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament
- 30   défini ci-dessus.  
     Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non,
- 35   les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.  
     Il va être donné maintenant, à titre non limitatif des exemples de mise en oeuvre de l'invention.
- 40   Exemple 1 :

Acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique.

Stade A : 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole.

On chauffe à 90° C un mélange de 37,6 g de p-chlorodiméthyl benzamide et 19,2 g d'oxychlorure de phosphore, puis ajoute une  
5 solution de 17,6 g de 2-méthyl 6-nitro indole dans 90 cm<sup>3</sup> de dichloréthane. On maintient le chauffage pendant deux heures, puis introduit 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol et chauffe au reflux pendant une heure.

On amène à sec sous pression réduite, dissout le résidu dans 320 cm<sup>3</sup> d'éthanol aqueux et ajoute 65 cm<sup>3</sup> de lessive de soude.

10 On maintient sous agitation pendant une heure à 25° C. On ajuste ensuite à pH 5-6 par de l'acide acétique, essore, lave à l'eau et sèche. On recueille ainsi 27,5 g d'un produit que l'on purifie par recristallisation dans le diméthylformamide. On obtient 20,51 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole fondant à 325° C.

15 Stade B : 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de méthyle.

On dissout 18,87 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole dans 200 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre. On ajoute sous agitation 2,52 g d'une suspension huileuse à 60 % d'hydrure de sodium, puis  
20 après le dégagement d'hydrogène, on ajoute 5,86 cm<sup>3</sup> de chloracétate de méthyle, maintient pendant une nuit, sous agitation et ajoute 240 cm<sup>3</sup> d'eau. On essore, lave à l'eau et sèche le précipité formé. On obtient ainsi après recristallisation dans le diméthylformamide 22,1 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de  
25 méthyle fondant à 191° C.

Stade C : 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-amino indolyl-1 acétate de méthyle.

On hydrogène une solution de 19,3 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de méthyle dans 1600 cm<sup>3</sup> d'acétate de  
30 méthyle en présence de 400 mg d'oxyde de platine. On sépare le catalyseur par filtration, concentre la solution et laisse cristalliser entre 0 et + 5°C. On obtient ainsi 17,44 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-amino indolyl-1 acétate de méthyle fondant à 148°C puis 180°C.

35 Stade D : 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle.

On introduit sous agitation 7,96 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-amino indolyl-1 acétate de méthyle dans un mélange de 800 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 42 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. On ajoute ensuite 25 cm<sup>3</sup> de formol à 30 %, agite pendant trente minutes et ajoute  
40 4,26 g de cyanoborohydrure de sodium. Après trente minutes sous

agitation, on introduit 2,13 g de cyanoborohydrure de sodium. On maintient sous agitation et au bout d'une heure, on introduit 10 cm<sup>3</sup> de formol à 30 %, puis 2,13 g de cyanoborohydrure de sodium et agite pendant une heure trente. On décante, chasse les solvants, reprend à l'acétate de méthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On reprend au chlorure de méthylène, traite au charbon actif et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5), recristallise le produit dans le méthanol et recueille ainsi 2,33 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle.

F = 147° C puis 170° C.

Stade E : Acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique.

On porte au reflux pendant trois heures et demie un mélange de 5,7 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle, 150 cm<sup>3</sup> de méthanol et 15 cm<sup>3</sup> de soude 2N. On évapore à sec et dissout le résidu dans l'eau chaude. On ajoute 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, essore, lave et sèche le précipité formé. Après recristallisation dans le diméthylformamide, on obtient 3,13 g d'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique fondant à 242° C.

Analyse : C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (370,827)

Calculé : C % 64,77 H % 5,16 N % 7,56 Cl % 9,56

Trouvé : 64,7 5,2 7,8 9,6

Exemple 2 : 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle.

Le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle, produit intermédiaire dans la synthèse de l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique a été également préparé de la façon suivante :

On agite sous atmosphère d'hydrogène un mélange de 1,93 g de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de méthyle, 120 cm<sup>3</sup> d'acétate de méthyle et 250 mg de charbon palladié. A la fin de l'absorption, on filtre et évapore le filtrat à sec.

On reprend le résidu par 150 cm<sup>3</sup> de méthanol, 5 cm<sup>3</sup> de formol à 40 %, ajoute 250 mg de charbon palladié et agite en atmosphère d'hydrogène. A la fin de l'absorption, on filtre, évapore le filtrat et obtient 1,95 g d'un produit fondant à 140° C. On dissout ce produit dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N, traite au charbon actif, filtre, dilue le filtrat à l'eau et ajoute de l'acétate de sodium



pour obtenir un pH 5-6. On essore, lave et sèche le précipité obtenu. On obtient après recristallisation dans le méthanol 255 mg de 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle fondant à 165° C.

5     Exemple 3 / Etude pharmacologique : activité analgésique.

Le test employé est basé sur le fait signalé par R. KOSTER et Coll, (Fed. Proc., 1959, 18,412) selon lequel l'injection intrapéritonéale d'acide acétique provoque, chez le souris, des mouvements répétés caractéristiques d'étirements et de torsions pouvant persister plus  
10 de six heures. Les analgésiques préviennent ou suppriment ce syndrome qui, de ce fait, peut être considéré comme l'extériorisation d'une douleur abdominale diffuse.

On emploie une solution d'acide acétique à 1 % dans l'eau additionnée de 10 % de gomme arabique. La dose déclenchant le syndrome  
15 dans ces conditions est de 0,01 cm<sup>3</sup>/g, soit 100 mg/Kg d'acide acétique. Le produit de l'exemple 1, est administré par voie buccale une demi-heure avant l'injection intrapéritonéale d'acide acétique, les souris étant à jeûn depuis la veille de l'expérience. Pour chaque dose et pour les témoins que comporte obligatoirement chaque essai,  
20 on utilise un ou plusieurs groupes de 5 animaux. Les étirements sont observés et comptés pour chaque souris, puis additionnés par groupe de 5, pendant une période d'observation de quinze minutes commençant aussitôt après l'injection d'acide acétique.

On détermine la dose qui réduit de 50 % le nombre des étirements :  
25 (DA<sub>50</sub>).

Le résultat obtenu est le suivant : DA<sub>50</sub> = 5 mg/Kg.

Exemple 4 : Exemple de composition pharmaceutique.

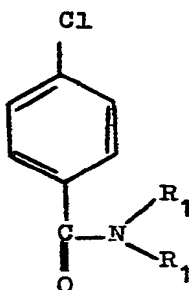
On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Composé de l'exemple 1           50 mg

30   Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) q.s. pour un comprimé.

RE V E N D I C A T I O N S

1. L'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique, ses sels avec les acides ou les bases minéraux ou organiques, ses esters et les sels de ces esters avec les acides minéraux ou organiques.
- 5 2. Le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétate de méthyle et ses sels avec les acides minéraux ou organiques.
3. A titre de médicaments, l'acide défini à la revendication 1, ainsi que ses sels avec les acides ou les bases minéraux ou organiques thérapeutiquement compatibles, ses esters et les sels de ces
- 10 esters, avec les acides minéraux ou organiques thérapeutiquement compatibles.
4. A titre de médicament, l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique.
5. Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif
- 15 au moins un médicament tel que défini à la revendication 3.
6. Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif le médicament tel que défini à la revendication 4.
7. Procédé de préparation des composés définis à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir le 2-méthyl 6-nitro indole
- 20 avec un p-chlorodialcoylaminobenzamide de formule :



(II)

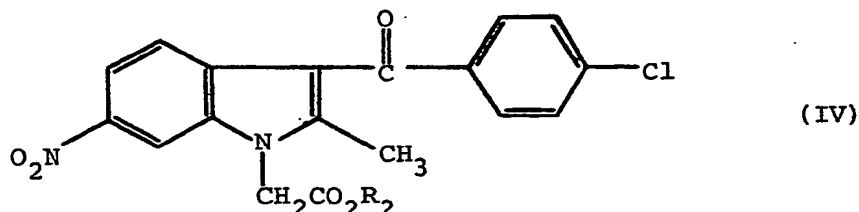
dans laquelle  $R_1$  représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, en présence d'un réactif halogéné pour obtenir le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole, soumet ce dernier à

25 l'action d'un agent de métallation, condense le dérivé alcalin obtenu avec un halogénoacétate d'alcoyle de formule :

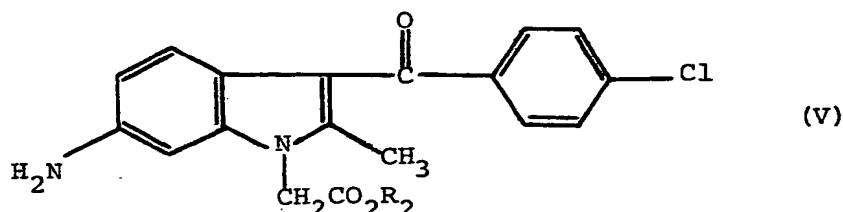


dans laquelle  $\text{Hal}_1$  représente un atome d'halogène et  $\text{R}_2$  un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir le

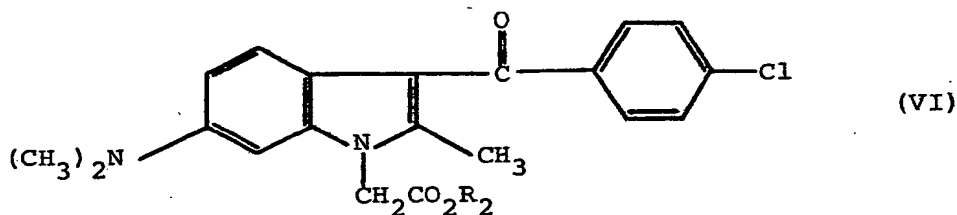
30 composé de formule :



soumet ce dernier à l'action d'un agent d'hydrogénation pour obtenir le composé de formule :



- 5 que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation, pour obtenir le composé de formule :



- que l'on hydrolyse pour obtenir l'acide 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-diméthylamino indolyl-1 acétique que l'on salifie éventuellement par un acide ou une base minéral ou organique, ou que l'on estérifie éventuellement selon les méthodes usuelles, les esters obtenus étant éventuellement salifiés par un acide minéral ou organique.
8. A titre de produits intermédiaires utiles pour la préparation des produits définis à la revendication 1 :
- 15 - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indole ;  
 - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-nitro indolyl-1 acétate de méthyle ;  
 - le 2-méthyl 3-p-chlorobenzoyl 6-amino indolyl-1 acétate de méthyle.